

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 9/32, 9/36</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/27917</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Juni 1999 (10.06.99)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/07645 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 26. November 1998 (26.11.98) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 52 842.2 28. November 1997 (28.11.97) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> DIETRICH, Rango [DE/DE]; Im Tiergarten 16, D-78465 Konstanz (DE). NEY, Hartmut [DE/DE]; Peter-Thumb-Strasse 46, D-78464 Konstanz (DE). <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
<b>(54) Title:</b> MEDICAMENT PREPARATION IN THE FORM OF A TABLET OR PELLET FOR ACID-LABILE ACTIVE SUBSTANCES <b>(54) Bezeichnung:</b> ARZNEIMITTELZUBEREITUNG IN TABLETTEN- ODER PELLETFORM FÜR SÄURELABILE WIRKSTOFFE <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to a peroral medicament preparation in the form of a pellet or a tablet for acid-labile pyridine-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoles comprising an alkaline pellet or tablet core and a coating made of one or more film formers which can be utilized for gastric juice resistant coatings, whereby the coating which is in direct contact with the pellet or tablet core is comprised of a neutralized film former. The novel preparation is characterized in that it can be simply produced and exhibits a high stability.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Es wird eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole umfassend einen alkalischen Pellet- oder Tablettenkern und einen Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n) angegeben, wobei der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht. Die neue Zubereitung zeichnet sich durch eine vereinfachte Herstellbarkeit sowie durch eine hohe Stabilität aus.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidtschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Arzneimittelzubereitung in Tabletten- oder Pelletform für säurelabile Wirkstoffe**Gegenstand der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole sowie Verfahren zur Herstellung dieser peroralen Arzneimittelzubereitungen.

Stand der Technik

Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 und EP-A-0268956 bekannt sind, besitzen aufgrund ihrer  $H^+/K^+$ -ATPase hemmenden Wirkung in erheblichem Maße Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren. Beispiele für im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungsprodukte entstehen, ist es für orale Zubereitungen erforderlich, die Wirkstoffe zum einen in alkalischer Umgebung zu halten und zum anderen vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Es ist allgemein bekannt, Tabletten oder Pellets, die einen säurelabilen Wirkstoff enthalten, mit einem magensaftresistenten Überzug zu beschichten, der sich nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darms rasch auflöst. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen hat es sich als besonders zweckmäßig erwiesen, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natrium- oder Magnesiumsalze, und/oder zusammen mit alkalischen Substanzen zu verarbeiten.

Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, daß der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördern. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen.

In der EP-A-0244380 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Was-

ser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magensaftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxylionen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) einzuarbeiten. In der Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

In der EP-A-0519365 wird für den Wirkstoff Pantoprazol eine Formulierung nach dem Prinzip des mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht und einer magensaftresistenten Schicht überzogenen alkalischen Kerns vorgeschlagen, bei dem eine verbesserte Stabilität durch Verwendung von Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel für den alkalischen Kern erreicht wird.

Aus der EP-A-0342522 ist eine Formulierung für säureempfindliche Benzimidazole bekannt, bei der sich zwischen dem alkalischen Kern und dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht befindet, die aus einem nur wenig wasserlöslichen filmbildenden Material, wie Ethylcellulose und Polyvinylacetat, und einem darin suspendierten wenig wasserlöslichen feinkörnigen anorganischen oder organischen Material, wie beispielsweise Magnesiumoxid, Siliziumoxid oder Sucrosefettsäureestern, zusammengesetzt ist.

Aus der JP-A-59020219 ist eine magensaftresistente Zubereitung für säurelabile Wirkstoffe bekannt, die unter dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht aus einem filmbildenden Material, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat mit einem Gehalt an höheren Fettsäuren vorsieht.

In der DE-A-3233764 wird für magensaftresistente Zubereitungen eine Zwischenschicht vorgeschlagen, die aus einem wasserlöslichen Celluloseether und einer wasserlöslichen ein- oder mehrbasigen organischen Säure, wie beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure und dergleichen, gebildet wird.

Im US-Patent 4,017,647 wird die Herstellung magensaftresistenter Überzüge nach folgendem Verfahren beschrieben: Die feste Arzneiform wird zunächst mit einer wäßrigen Lösung einer filmbildenden Polymersubstanz mit Carboxylgruppen, die durch Salzbildung neutralisiert sind, überzogen. Die fertig überzogene feste Arzneiform wird dann in Kontakt mit einer starken anorganischen Säure gebracht, woraufhin in der äußeren Schicht des Überzugs freie Carboxylgruppen gebildet werden, die für die gewünschte Magensaftresistenz sorgen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole zur Verfügung zu stellen, die sich durch eine hohe Resistenz gegen durch Feuchtigkeit und sonstige Einflüsse verursachte Zersetzung und Verfärbung des Wirkstoffs auszeichnet. Eine weitere Aufgabe ist darin zu sehen, mit möglichst wenig Hilfsstoffen auszukommen bei gleichzeitiger Verkürzung der Prozeßzeiten.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß diese Aufgaben gelöst werden durch alleinige Verwendung eines für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildners in teils neutralisierter Form.

#### Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist daher eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n), wobei die Arzneimittelzubereitung dadurch gekennzeichnet ist, daß der in direktem Kontakt mit dem Kern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand sind erfindungsgemäße perorale Arzneimittelzubereitungen, die als säurelabiles Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol Omeprazol, Pantoprazol und/oder deren Salze enthalten.

Die erfindungsgemäßen peroralen Arzneimittelzubereitungen zeichnen sich gegenüber dem Stand der Technik durch eine überraschend hohe Stabilität aus. Von besonderem Vorteil ist, daß für die Herstellung des magensaftresistenten Überzugs mit einem einzigen Überzugsmaterial gearbeitet werden kann. Da das magensaftresistente Filmmaterial sowohl in der neutralisierten als auch in der ursprünglichen Form aus wäßriger Lösung bzw. wäßriger Dispersion aufgebracht werden kann, erübrigt sich der Einsatz organischer Lösungsmittel.

Für eine alkalische Reaktion des Pellet- oder Tablettenkerns wird diesem - sofern die gewünschte Erhöhung des pH-Wertes nicht bereits durch Verwendung des Wirkstoff-Salzes erzielt wird - eine anorganische Base beigemischt. Hier seien beispielsweise die pharmakologisch verträglichen Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwacher Säuren sowie die pharmakologisch verträglichen Hydroxide und Oxide von Erdalkali- und Erdmetallen genannt. Als beispielhafte hervorzuhebende Base sei Natriumcarbonat genannt. Als alkalische Wirkstoffsalze seien beispielhaft Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze genannt. Besonders erwähnenswert sind das Pantoprazol-Natriumsalz und das Omeprazol-Magnesiumsalz.

Neben Füllstoff und Bindemittel kommen bei der Tablettenkernherstellung noch weitere Hilfsstoffe, insbesondere Gleit- und Trennmittel sowie Tabletten-Sprengmittel zum Einsatz. Als Bindemittel kommt insbesondere Polyvinylpyrrolidon in verschiedenen Polymerisationsgraden in Frage. Als Gleit- und Trennmittel seien beispielsweise höhere Fettsäuren und deren Alkali- und Erdalkalisalze, wie z.B. Calciumstearat genannt. Als Tabletten-Sprengmittel kommen insbesondere chemisch indifferente Mittel infrage. Als bevorzugtes Tabletten-Sprengmittel seien (quer)vernetztes Polyvinylpyrrolidon, quervernetzte Natrium-Carboxymethylcellulosen und Natrium-Stärkeglykolat genannt.

Bezüglich bevorzugter Füllstoffe, Bindemittel und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wird auf die Ausführungen im europäischen Patent 589981 verwiesen.

Bezüglich der auf den Pellet- bzw. Tablettenkern aufzubringenden magensaftresistenten Überzugsmaterialien seien als verwendbare Filmpolymere beispielsweise Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L) oder Cellulose-Derivate wie Carboxymethylethylcellulose (CMEC, Duodcel), Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimellitat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS) oder Polyvinylacetatphthalat genannt, denen gewünschtenfalls noch Weichmacher (wie etwa Propylenglykol) und/oder weitere Zusatz- und Hilfsstoffe (z.B. Pigmente) beigelegt werden können.

Welche magensaftresistenten Überzugsmittel prinzipiell verwendet werden können, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt. Beispielsweise sei auf die Ausführungen in den europäischen Patenten 244380 und 589981 verwiesen. Vorteilhafterweise werden wässrige Lösungen (für den neutralisierten Anteil) bzw. Dispersionen geeigneter magensaftresistenter Polymere, wie beispielsweise ein Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat, gewünschtenfalls unter Zusatz geeigneter Weichmacher (z.B. Triethylcitrat) und/oder weiterer Zusatz- und Hilfsstoffe wie Glycerolester verwendet. Vorzugsweise wird als Glycerolester Glycerolmonostearat zugesetzt, das die Wasserdampfdurchlässigkeit der wässrig aufgetragenen Schicht reduziert, ohne die Auflösungsgeschwindigkeit im Dünndarm zu beeinträchtigen.

Das Auftragen des Überzugsmaterials erfolgt auf übliche Weise mit den für diese Zwecke geläufigen Apparaturen. Das mit dem Tabletten- bzw. Pelletkern direkt in Kontakt stehende magensaftresistente Filmmaterial wird erfindungsgemäß in neutralisierter Form aufgebracht. Hierfür wird die benötigte Menge Filmbildner, die vorzugsweise als wässrige Dispersion vorliegt, mit einer Base behandelt die in der Lage ist, die freien Carboxylgruppen des Filmbildners zu neutralisieren. Als geeignete Basen seien genannt Alkalicarbonate, wie z.B. Kaliumcarbonat, oder Alkalihydroxide, wie z.B. Natriumhydroxid, Ammoniumhydroxid oder Amine, wie beispielsweise Triethanolamin.

Die wäßrige Lösung des magensaftresistenten polymeren Filmbildners mit den neutralisierten Carboxylgruppen (die auch durch Auflösung der entsprechenden, in fester Form vorliegenden Salze hergestellt werden kann) zeigt üblicherweise einen pH-Wert von 4 bis 8, jedoch sind auch höhere pH-Werte, die auf einen Überschuß an Base zurückzuführen sind, nicht von Nachteil, da der Tabletten- bzw. Pelletkern ohnehin basisch reagiert.

Diese Lösung wird nun in üblicher Weise in einem dafür geeigneten Gerät auf die Pellet- bzw. Tablettenkerne aufgesprüht, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Anschließend wird eine Dispersion des magensaftresistenten polymeren Filmbildners in üblicher Weise aufgesprüht, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Hierzu wird vorteilhafterweise der gleiche Filmbildner verwendet, wie er in neutralisierter Form eingesetzt wurde. Es kann aber auch jedes beliebige andere magensaftresistente Überzugsmaterial verarbeitet werden.

In einer Ausgestaltung der Erfindung erfolgt der Übergang von neutralisiertem zu unbehandeltem magensaftresistenten Filmmaterial kontinuierlich. Hierzu wird das im Behälter der Dragiervorrichtung vorgelegte, mittels Pumpe in den Drapierkessel beförderte und dort versprühte filmbildende Material in seiner Zusammensetzung kontinuierlich von "neutralisiert" nach "nicht neutralisiert" geändert. Dies kann durch kontinuierliche Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial zu dem im Behälter vorliegenden neutralisierten Filmmaterial geschehen. Hierzu wartet man zunächst mit der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial so lange, bis die Pellet- bzw. Tablettenkerne sicher mit einer durchgehenden Schicht an neutralisiertem Filmmaterial überzogen sind. Andererseits ist am Ende der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial sicherzustellen, daß kein oder nur noch eine geringe Menge an neutralisiertem Filmmaterial im Behälter vorliegt. Technisch wird die optimale Zuführung des jeweils gewünschten Filmmaterials am besten so gelöst, daß die beiden Filmmaterialien in zwei getrennten, über ein T-Stück mit der Pumpe verbundenen Behältern vorgelegt werden, und daß anfangs ausschließlich neutralisiertes und am Ende ausschließlich nicht neutralisiertes Filmmaterial aufgesprüht wird.

Beispiele

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

**Beispiel 1****Tabletten:**I. Herstellung des unüberzogenen K e r n s:

a) Pantoprazol-Na x 1,5 H <sub>2</sub> O	45,1 mg
b) Natriumcarbonat	10,0 mg
c) Mannitol	42,7 mg
d) Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
e) Polyvidon K90	4,0 mg
f) Calciumstearat	3,2 mg
	<hr/>
	155,0 mg

a) wird mit einem Teil von b), c) und d) vermischt. Der Rest von b) und c) wird in die klare wässrige Lösung von e) gegeben und mit b) auf einen pH-Wert >10 eingestellt. Mit dieser Lösung wird in der Wirbelschicht granuliert. Dem getrockneten Granulat wird der Rest von d) sowie f) zugesetzt und das Granulat auf einer geeigneten Tablettenmaschine verpreßt.

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h) Triethylcitrat	0,29 mg
i) Natriumcarbonat	0,78 mg
	<hr/>
	10,91 mg

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 165,91 mg

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug:

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg
	<hr/>
	15,00 mg



Gesamtgewicht  
pro magensaftresistenter Filmtablette 180,91 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht.

## Beispiel 2

### Tabletten:

#### I. Herstellung des unüberzogenen K e r n s:

a) Lansoprazol	30,0 mg
b) Natriumcarbonat	7,5 mg
c) Mannitol	32,0 mg
d) Polyvidon, unlöslich	37,5 mg
e) Polyvidon K90	3,0 mg
f) Calciumstearat	2,4 mg

---

112,4 mg

Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

#### II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h) Triethylcitrat	0,29 mg
i) Natriumcarbonat	0,78 mg

---

10,91 mg

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 123,31 mg

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

#### III. Magensaftresistenter Überzug:

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg

---

15,00 mg

Gesamtgewicht pro magensaftresistenter  
Filmtablette 138,31 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht.

### Beispiel 3

#### Tabletten:

##### I. Herstellung des unüberzogenen K e r n s:

a) Omeprazol-Na	42,6 mg
b) Natriumcarbonat	10,0 mg
c) Mannitol	42,7 mg
d) Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
e) Polyvidon K90	4,0 mg
f) Calciumstearat	3,2 mg

---

152,5 mg

Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

##### II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h) Triethylcitrat	0,29 mg
i) Natriumcarbonat	0,78 mg

---

10,91 mg

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 163,41 mg

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

##### III. Magensaftresistenter Überzug:

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg

---

15,00 mg

Gesamtgewicht

pro magensaftresistenter Filmtablette 178,41 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen vorisolierten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht.

#### Beispiel 4

##### Tabletten:

##### I. Herstellung des unüberzogenen Kerns:

Die Herstellung der Kerne erfolgt nach Beispiel 3 Punkt I.

##### II. Lösung mit dem neutralisierten magensaftresistenten Filmmaterial:

g) Eudragit® L 30 D	9,15 mg
h) Triethylcitrat	0,91 mg
i) Natriumhydroxid	0,73 mg
	<hr/>
	10,79 mg

##### III. Dispersion mit dem magensaftresistenten Filmmaterial:

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg
	<hr/>
	15,00 mg

Die Bestandteile für die Lösung II werden in Wasser (20,5 mg) gelöst und in Behälter A gefüllt. Die Bestandteile für Dispersion III werden in Wasser (30 mg) dispergiert und in Behälter B gefüllt. Behälter A und B sind untereinander über ein T-Stück mit der Schlauchpumpe verbunden, die die Druckluft-Sprühdüse des Dragierkessels versorgt. Die Zuleitungen der Behälter A und B zum T-Stück sind jeweils mit einem Absperrhahn versehen.

Die Beschichtung der Tabletten im Dragierkessel mittels Besprühung wird so vorgenommen, daß zunächst nur Flüssigkeit aus Behälter A der Schlauchpumpe zugeführt wird. Dann wird in wachsendem Anteil Flüssigkeit auch aus Behälter B zugeführt. Für die letzten 40 % an Schichtdicke wird Flüssigkeit ausschließlich aus Behälter B zugeführt.

Die Beschichtung wird so lange durchgeführt, bis ein Gewichtszuwachs von ca. 25 mg/Tbl. erreicht ist.

**Beispiel 5****Pellets:**I. Starterpellets

- a) Saccharose Pellets (0,7-0,85 mm) 950,0 g
- b) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP) 50,0 g

a) wird mit der wäßrigen Lösung von b) in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) besprüht.

II. Aktivpellets

- c) Lansoprazol 403,0 g
- d) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP) 40,3 g

c) und d) werden nacheinander in 30% Isopropanol gelöst und auf 900 g der unter I. erhaltenen Pellets I. in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) aufgesprüht.

III. Mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial überzogene Pellets

Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

IV. Magensaftresistent überzogene Pellets

Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

Anschließend werden die Pellets in Kapseln geeigneter Größe (z.B. 1) abgefüllt.

Patentansprüche

1. Perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n), dadurch gekennzeichnet, daß der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht.
2. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate, Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisate, Cellulose-Derivate und/oder Polyvinylacetatphthalate verwendet werden.
3. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Cellulose-derivate Carboxymethylethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und/oder Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat verwendet werden.
4. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der neutralisierte Filmbildner durch Umsetzung des Filmbildners mit einer oder mehreren Basen hergestellt wird, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkalicarbonaten, Alkalihydroxiden, Ammoniumhydroxid und Aminen.
5. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol oder Rabeprazol, gewünschtenfalls in Form des Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalzes enthalten ist.
6. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als magensaftresistenter Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat verwendet wird.
7. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente, dünndarmlösliche Schicht zusätzlich einen Glycerolester enthält.
8. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Glycerolester Glycerolmonostearat verwendet wird.

## 12

9. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf die magensaftresistente Schicht eine weitere, wasserlösliche Schicht aufgebracht ist.
10. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere, wasserlösliche Schicht als Filmbildner Hydroxypropylmethylcellulose enthält.
11. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem direkt auf den Kern aufgetragenen neutralisierten Filmbildner und dem nicht neutralisierten äußeren Filmbildner bezüglich des Neutralisierungsgrades ein fließender Übergang besteht.
12. Verfahren zur Herstellung einer peroralen Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in Form ihrer alkalischen Salze und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, dadurch gekennzeichnet, daß direkt auf den Pellet- oder Tablettenkern ein Überzug aus neutralisiertem magensaftresistenten Filmbildner und anschließend darauf ein Überzug aus nicht neutralisiertem magensaftresistenten Filmbildner aufgetragen wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Filmbildner aus wäßriger Lösung bzw. Dispersion aufgetragen wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 98/07645

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/32 A61K9/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 01783 A (ASTRA AB ;BENGTSOON INGA SIV (SE); LOEVGREN KURT INGMAR (SE)) 19 January 1995 see claim 1 see page 7, line 31 - page 8, line 3 see page 9, line 7-12 see page 9, line 16-19 ---	1-8
X	EP 0 244 380 A (HAESSLE AB) 4 November 1987 cited in the application see page 1, line 11 - page 2, line 22 see page 15, line 31 - page 16, line 10 see page 14, line 16 - page 15, line 14 see page 19; example 2 --- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 1999

Date of mailing of the international search report

09/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Application No

PCT/EP 98/07645

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 5 232 706 A (PALOMO COLL ALBERTO)</p> <p>3 August 1993</p> <p>see claim 1</p> <p>see column 2, line 13-37</p> <p>see column 3, line 4-11</p> <p>see column 3, line 13-21</p> <p>-----</p>	1-8



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07645

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9501783 A	19-01-1995	AU 681686 B	04-09-1997
		AU 7198294 A	06-02-1995
		BR 9406941 A	10-09-1996
		CA 2166483 A,C	19-01-1995
		CN 1126946 A	17-07-1996
		CZ 9600070 A	12-06-1996
		EP 0706378 A	17-04-1996
		FI 960102 A	09-01-1996
		HR 940386 A	28-02-1997
		HU 75306 A	28-05-1997
		JP 8512316 T	24-12-1996
		MX 9405219 A	31-01-1995
		NO 960067 A	05-01-1996
		NZ 268694 A	26-05-1997
		PL 312441 A	29-04-1996
		SG 52365 A	28-09-1998
		SK 2196 A	09-04-1997
		US 5690960 A	25-11-1997
		ZA 9404934 A	20-02-1995
EP 0244380 A	04-11-1987	GB 2189699 A	04-11-1987
		AT 139692 T	15-07-1996
		AU 603568 B	22-11-1990
		AU 7192287 A	05-11-1987
		CA 1302891 A	09-06-1992
		CN 1025151 B	29-06-1994
		CS 8703073 A	13-06-1989
		DD 260222 B	09-07-1998
		DE 3751851 D	01-08-1996
		DE 3751851 T	31-10-1996
		DE 3783386 A	18-02-1993
		DK 215987 A	31-10-1987
		EG 18517 A	30-04-1993
		EP 0502556 A	09-09-1992
		EP 0565210 A	13-10-1993
		ES 2010648 T	16-07-1994
		ES 2089277 T	01-10-1996
		FI 871914 A,B,	31-10-1987
		GR 89300156 T	12-03-1990
		GR 3007448 T	30-07-1993
		GR 3020501 T	31-10-1996
		HK 55497 A	09-05-1997
		HK 104095 A	07-07-1995
		HR 920855 A	30-06-1995
		IE 61837 B	30-11-1994
		JP 1946242 C	10-07-1995
		JP 6067837 B	31-08-1994
		JP 62258316 A	10-11-1987
		KR 9504886 B	15-05-1995
		LT 2260 R	15-12-1993
		LV 5393 A	10-03-1994
		LV 5753 A	20-12-1996
		NO 174952 B	02-05-1994
		PT 84786 B	29-12-1989
		SI 8710680 A	31-12-1996
		SU 1709894 A	30-01-1992
		US 4853230 A	01-08-1989

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07645

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5232706 A	03-08-1993	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern .ales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07645

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/32 A61K9/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 01783 A (ASTRA AB ;BENGTSSON INGA SIV (SE); LOEVGREN KURT INGMAR (SE)) 19. Januar 1995 siehe Anspruch 1 siehe Seite 7, Zeile 31 - Seite 8, Zeile 3 siehe Seite 9, Zeile 7-12 siehe Seite 9, Zeile 16-19 ---	1-8
X	EP 0 244 380 A (HAESSLE AB) 4. November 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 11 - Seite 2, Zeile 22 siehe Seite 15, Zeile 31 - Seite 16, Zeile 10 siehe Seite 14, Zeile 16 - Seite 15, Zeile 14 siehe Seite 19; Beispiel 2 ---	1-8
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. März 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herrera, S

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07645

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>US 5 232 706 A (PALOMO COLL ALBERTO)</p> <p>3. August 1993</p> <p>siehe Anspruch 1</p> <p>siehe Spalte 2, Zeile 13-37</p> <p>siehe Spalte 3, Zeile 4-11</p> <p>siehe Spalte 3, Zeile 13-21</p> <p>-----</p>	1-8

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 98/07645

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9501783 A	19-01-1995	AU 681686 B	04-09-1997
		AU 7198294 A	06-02-1995
		BR 9406941 A	10-09-1996
		CA 2166483 A,C	19-01-1995
		CN 1126946 A	17-07-1996
		CZ 9600070 A	12-06-1996
		EP 0706378 A	17-04-1996
		FI 960102 A	09-01-1996
		HR 940386 A	28-02-1997
		HU 75306 A	28-05-1997
		JP 8512316 T	24-12-1996
		MX 9405219 A	31-01-1995
		NO 960067 A	05-01-1996
		NZ 268694 A	26-05-1997
		PL 312441 A	29-04-1996
		SG 52365 A	28-09-1998
		SK 2196 A	09-04-1997
		US 5690960 A	25-11-1997
		ZA 9404934 A	20-02-1995
EP 0244380 A	04-11-1987	GB 2189699 A	04-11-1987
		AT 139692 T	15-07-1996
		AU 603568 B	22-11-1990
		AU 7192287 A	05-11-1987
		CA 1302891 A	09-06-1992
		CN 1025151 B	29-06-1994
		CS 8703073 A	13-06-1989
		DD 260222 B	09-07-1998
		DE 3751851 D	01-08-1996
		DE 3751851 T	31-10-1996
		DE 3783386 A	18-02-1993
		DK 215987 A	31-10-1987
		EG 18517 A	30-04-1993
		EP 0502556 A	09-09-1992
		EP 0565210 A	13-10-1993
		ES 2010648 T	16-07-1994
		ES 2089277 T	01-10-1996
		FI 871914 A,B,	31-10-1987
		GR 89300156 T	12-03-1990
		GR 3007448 T	30-07-1993
		GR 3020501 T	31-10-1996
		HK 55497 A	09-05-1997
		HK 104095 A	07-07-1995
		HR 920855 A	30-06-1995
		IE 61837 B	30-11-1994
		JP 1946242 C	10-07-1995
		JP 6067837 B	31-08-1994
		JP 62258316 A	10-11-1987
		KR 9504886 B	15-05-1995
		LT 2260 R	15-12-1993
		LV 5393 A	10-03-1994
		LV 5753 A	20-12-1996
		NO 174952 B	02-05-1994
		PT 84786 B	29-12-1989
		SI 8710680 A	31-12-1996
		SU 1709894 A	30-01-1992
		US 4853230 A	01-08-1989

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 98/07645

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5232706 A	03-08-1993	KEINE	

**PCT**WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 9/02, 31/44</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 99/29299</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 17 June 1999 (17.06.99)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/EP98/07946 <b>(22) International Filing Date:</b> 8 December 1998 (08.12.98)  <b>(30) Priority Data:</b> 19754324.3      8 December 1997 (08.12.97)      DE 19822549.0      20 May 1998 (20.05.98)      DE  <b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).  <b>(72) Inventors; and</b> <b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> LINDER, Rudolf [AT/DE]; Felchengang 22, D-78464 Konstanz (DE). DIETRICH, Rango [DE/DE]; Im Tiergarten 16, D-78465 Konstanz (DE).  <b>(74) Common Representative:</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 (DE).		<b>(81) Designated States:</b> AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZW, Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Published</b> <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
<b>(54) Title:</b> NOVEL SUPPOSITORY FORM COMPRISING AN ACID-LABILE ACTIVE COMPOUND  <b>(57) Abstract</b>  A new administration form for acid-labile active compounds is described. The administration form is a suppository, in particular for rectal administration.		

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece			TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon			PL	Poland		
CN	China	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		



## Novel suppository form comprising an acid-labile active compound

### Technical field

The present invention relates to the field of pharmaceutical technology and describes a novel administration form comprising an acid-labile active compound, in particular an acid-labile proton pump inhibitor. The novel administration form is a suppository, in particular for rectal administration. Furthermore, the invention also relates to a process for the production of the administration form and preparations which can be used for the production of the administration form.

### Prior art

Acid-labile proton pump inhibitors ( $H^+/K^+$  ATPase inhibitors), in particular pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoles, such as are disclosed, for example, in EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 and EP-A-0 268 956, are of great importance on account of their  $H^+/K^+$  ATPase-inhibiting action in the therapy of diseases which result from increased gastric acid secretion. Examples of already commercially available active compounds from this group are 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: omeprazole), 5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: pantoprazole), 2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: lansoprazole) and 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: rabeprazole).

Because of their strong tendency to decompose in a neutral and, in particular, acidic environment, strongly colored decomposition products being formed, it is necessary to protect the active compounds in pharmaceutical administration forms from the action of acids and moisture and destruction by undesired interaction with pharmaceutical auxiliaries. For example, the strongly acid-labile pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoles for oral administration forms are processed in the tablet core or in pellets in the form of their alkaline salts, for example as sodium salts, or together with alkaline substances.

The preparation of administration forms for acid-labile proton pump inhibitors for oral administration is described, for example, in EP-A-0 244 380, EP-A-0 519 365, EP-A-0 342 522, EP-A-0 277 741, WO 96/01623, WO 96/01624, WO 96/01625 and WO 97/25030.

In certain groups of patients, the oral administration of an active compound is not possible or is made difficult, for example in the case of patients having a hypersensitivity to taste impulses, in the case of difficulty in swallowing, after stomach operations or in patients in intensive care units. In these cases, the administration of an active compound can be effected by means of a suppository.

EP-0 645 140 describes compositions for rectal administration in which pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoles and salts of fatty acids having 6-20 C atoms are present mixed in a base for rectal administration.

In WO 97/34580, a suppository for acid-labile active compounds is described which, in addition to the active compound, contains poloxamer and hydrophilic natural polymers as auxiliaries.

EP-0 444 625 discloses omeprazole compositions for rectal administration, which contain omeprazole as an active compound, a mixture of polyethylene glycols or a mixture of hard fat and sodium lauryl sulfate as well as a soluble basic amino acid.

### **Description of the invention**

It is an object of the present invention to provide a novel, stable suppository form for acid-labile active compounds.

It has now surprisingly been found that this object can be achieved by a suppository which comprises a plurality of individual active compound units, the acid-labile active compound in the individual active compound units being surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer, by at least one fatty alcohol or by a mixture of at least one fatty alcohol and at least one polymer and/or at least one sterol.

The subject of the invention is a suppository for acid-labile active compounds, comprising at least one pharmaceutical auxiliary and a plurality of individual active compound units, wherein the acid-labile active compound in the individual active compound units is surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer, by at least one fatty alcohol or by a mixture of at least one fatty alcohol and at least one polymer and/or at least one sterol.

A preferred subject of the invention is a suppository for acid-labile active compounds, comprising at least one pharmaceutical auxiliary and a plurality of individual active compound units, wherein the acid-labile active compound in the individual active compound units is surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer.

Further subjects follow from the patent claims.

The plurality of individual active compound units in the sense of the invention is a plurality of individual units (multiple individual units) in which at least one active compound particle is present surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer, by at least one fatty alcohol or by a mixture of at least one fatty alcohol and at least one polymer and/or at least one sterol.

Further subject of the invention is an active compound unit comprising an acid-labile active compound, wherein the acid-labile active compound is surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer, by at least one fatty alcohol or by a mixture of at least one fatty alcohol and at least one polymer and/or at least one sterol.

The particle size of the individual units is advantageously less than 200  $\mu\text{m}$ , in particular less than 100  $\mu\text{m}$ . Preferably, the particle size is in the range from 2  $\mu\text{m}$  to 50  $\mu\text{m}$ , particularly preferably in the range from 4  $\mu\text{m}$  to 20  $\mu\text{m}$ .

Acid-labile active compounds in the sense of the present invention are, in particular, acid-labile proton pump inhibitors.

Acid-labile proton pump inhibitors ( $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPase inhibitors) which may be mentioned in the sense of the present invention are, in particular, substituted pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoles, such as are disclosed, for example, in EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 and EP-A-0 268 956. Preferably, mention may be made here of 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: omeprazole), 5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: pantoprazole), 2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: lansoprazole) and 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: rabeprazole).

Further acid-labile proton pump inhibitors, for example substituted phenylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoles, cycloheptapyridin-9-ylsulfinyl-1H-benzimidazoles or pyridin-2-ylmethylsulfinylthienimidazoles are disclosed in DE-A-35 31 487, EP-A-0 434 999 or EP-A-0 234 485. Mention may be made by way of example of 2-[2-(N-isobutyl-N-methylamino)benzylsulfinyl]benzimidazole (INN: leminoprazole) and 2-(4-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-ylsulfinyl)-1H-benzimidazole (INN: nepaprazole).

The acid-labile proton pump inhibitors are chiral compounds. The term acid-labile proton pump inhibitor also includes the pure enantiomers of the acid-labile proton pump inhibitors and their mixtures in any mixing ratio including the racemates. Enantiomerically pure acid-labile proton pump inhibitors are disclosed, for example, in WO 92/08716. Esomeprazole may be mentioned by way of example.

The acid-labile proton pump inhibitors are present here as such or preferably in the form of their salts with bases. Examples of salts with bases which may be mentioned are sodium, potassium, magnesium or calcium salts. If desired, the salts of the acid-labile proton pump inhibitors with bases can also be present in hydrate form. Such a hydrate of the salt of an acid-labile proton pump inhibitor with a base is disclosed, for example, in WO 91/19710.

Particularly preferred acid-labile proton pump inhibitors which may be mentioned are pantoprazole sodium and pantoprazole sodium sesquihydrate (= pantoprazole sodium  $\times$  1.5 H<sub>2</sub>O).

The sterol is preferably a phytosterol or a zoosterol. Phytosterols which may be mentioned by way of example are ergosterol, stigmasterol, sitosterol, brassicasterol and campesterol. Zoosterols which may be mentioned by way of example are cholesterol and lanosterol. If desired, mixtures of sterols can also be present.

The polymer is preferably a polymer having nonacidic groups. Polymers which may be mentioned by way of example are polyvidone (e.g. Kollidon 17, 30 and 90 from BASF), vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer and polyvinyl acetate. Cellulose ethers such as, for example, methylcellulose, ethylcellulose (Ethocel) and hydroxypropylmethylcellulose and cellulose esters (e.g. cellulose acetate phthalate) may furthermore be mentioned. If desired, mixtures of polymers can also be present.

The fatty alcohol is preferably a linear, saturated or unsaturated primary alcohol having 10-30 carbon atoms. Fatty alcohols which may be mentioned by way of example are cetyl alcohol, myristyl alcohol or stearyl alcohol. If desired, mixtures of fatty alcohols can also be present.

The amount (in % by weight) of active compound in the individual active compound unit is advantageously 1-90%. In case of units in which at least one active compound particle is present, surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer the amounts of sterol and of polymer are in each case advantageously 5-80%. Preferably, the amount of active compound is 10-50%, the amount of sterol is 10-40% and the amount of polymer is 10-50%.

In case of units in which at least one active compound particle is present, surrounded by at least one fatty alcohol, preferably the amount of active compound is 2-70 % and the amount of fatty alcohol is 30-98 %.

In case of units in which at least one active compound particle is present, surrounded by at least one fatty alcohol and at least one sterol, preferably the amount of active compound is 2-70 %, the amount of fatty alcohol is 20-90 % and the amount of sterol is 8-50 %.

In case of units in which at least one active compound particle is present, surrounded by at least one fatty alcohol and at least one polymer, preferably the amount of active compound is 10-60 %, the amount of fatty alcohol is 10-50 % and the amount of polymer is 10-40 %.

In case of units in which at least one active compound particle is present, surrounded by at least one fatty alcohol, at least one polymer and at least one sterol, preferably the amount of active ingredient is 2-70 %, the amount of fatty alcohol is 20-85 %, the amount of polymer is 2-25 % and the amount of sterol is 10-50 %.

It is possible for the person skilled in the art, on account of his/her expert knowledge, to select the best suited sterols, polymers and fatty alcohols depending on the active compound.

The individual active compound units can be prepared, for example, by spray-congealing (spray-solidification) or preferably by spray-drying. Preferably spray-drying is used for the preparation of individual active compound units in which the active compound is surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer. Spray-drying takes place from a suitable solvent. Suitable solvents for the spray-drying are preferably those in which the sterol and the polymer are soluble, while the active compound is insoluble. Suitable solvents can also be solvent mixtures.

If an acid-labile proton pump inhibitor, in particular a substituted pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, is employed as the active compound, the suitable solvents are, for example, hydrocarbons, chlorinated hydrocarbons and ethyl acetate. Hydrocarbons which may be mentioned are, in particular, linear or branched alkanes or alternatively cycloalkanes. Examples of linear alkanes are pentane, hexane and heptane. Examples of branched alkanes which may be mentioned are 2-methylpentane and 3-methylpentane. Examples of cycloalkanes which may be mentioned are cyclohexane and cyclopentane. If desired, mixtures of the hydrocarbons such as, for example, petroleum ether can also be employed. As a chlorinated hydrocarbon, chloroform and preferably dichloromethane may be mentioned.

On account of his/her expert knowledge in the field of spray-drying and, if necessary, by means of customary tests, it is possible for the person skilled in the art, depending on the active compound employed, to select the best suited sterols, polymers and solvents.

For spray-drying, the sterol and the polymer are dissolved in the suitable solvent and the active compound is suspended therein. If desired, the active compound can also be suspended first and the sterol and polymer then dissolved. The suspension obtained is then sprayed in a spray-dryer.

Spray-drying is carried out in a manner known per se. A detailed presentation of this technique is found in K. Masters, Spray Drying Handbook, 5th edition 1991, and J. Broadhead, S. K. Edmond Ronan, C. T. Rhodes, The Spray Drying of Pharmaceuticals, Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 1169 (1992). The principle of spray-drying consists in breaking down a solution or suspension of the product to be dried into fine droplets and drying it using a hot stream of gas. The solid component remaining after evaporation of the solvent is separated off from the stream of gas by means of a cyclone and/or by a filter unit and collected.

Possible drying gases are, in particular, air and preferably nitrogen. The gas inlet temperature depends on the solvent.

Further subject of the invention is a preparation comprising an acid-labile active compound, at least one sterol and at least one polymer obtainable by spray-drying of a suspension of the acid-labile active compound in a solution of the sterol and the polymer in a suitable solvent.

Preferably spray-congealing is used for the preparation of individual active compound units in which the active compound is surrounded by at least one fatty alcohol or by a mixture of at least one fatty alcohol and at least one polymer and/or at least one sterol.

For spray-congealing the fatty alcohol is fused and, if desired, the polymer and/or the sterol are dissolved therein to give a homogeneous solution. The active compound is then suspended in the solution. The suspension obtained is then sprayed in a spray-dryer.

Spray-congealing is carried out in a manner known per se. A detailed presentation of this technique is found for example in P.B. Deasy, *Microencapsulation and Related Drug Process* (1984).

Further subject of the invention is a preparation comprising an acid-labile active compound, at least one fatty alcohol or a mixture of at least one fatty alcohol and at least one polymer and/or sterol obtainable by spray-congealing of a suspension of the acid-labile compound in a solution, if desired, of the polymer and/or sterol in the fatty alcohol.

The particle size of the active compound used in the spray-drying or spray-congealing process is advantageously less than 100  $\mu\text{m}$  preferably less than 40  $\mu\text{m}$ . Preferably, the particle size is in the range from 1-20  $\mu\text{m}$ , particularly preferably in the range from 3-15  $\mu\text{m}$ . Such particle size of the active compound for example can be achieved by milling the active compound in a suitable mill.

The individual active compound units, subsequently also designated as preparations, can then serve as a base for the production of the suppositories according to the invention.

Preferred suppositories which may be mentioned in this case are those which are suitable for rectal administration. The suppositories according to the invention are in this case prepared in a manner known to the person skilled in the art. For example, a suitable suppository base is fused and a preparation according to the invention is suspended therein. The suspension obtained is then brought into a form customary for suppositories. In particular, the suspension is cast to give a suppository shape suitable for rectal administration. Suitable suppository bases which may be mentioned are, for example, the hard fats customarily used for the production of rectal suppositories (subsequently also designated as *Adeps solidus* or *Adeps neutralis*). Hard fats are mixtures of mono-, di- and triglycerides which are obtained by esterification of fatty acids (European Pharmacopeia, 3rd edition 1997, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, p. 1022; The United States Pharmacopeia, USP23, NF18). Such hard fats are commercially available, for example, under the name Witepsol® (e.g. Witepsol® H12 or Witepsol® W31). If desired, further pharmaceutically acceptable auxiliaries, such as, for example, stabilizers,

consistency-improving additives or auxiliaries which bring about a uniform distribution of the active compound in the suppository base, can be added.

The suppositories according to the invention contain the acid-labile active compound in a dose customary for the treatment of the appropriate disorder. The suppositories according to the invention comprising acid-labile proton pump inhibitors are suitable for the treatment and prevention of all diseases for the treatment or prevention of which pyridin-2ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoles are employed. In particular the suppositories according to the invention can be employed in the treatment of diseases of the stomach. Thus, the suppositories according to the invention contain between 1 and 500 mg, preferably between 5 and 60 mg, of an acid-labile proton pump inhibitor. Examples which may be mentioned are suppositories which contain 10, 20, 40 or 50 mg of pantoprazole sodium sesquihydrate. The daily dose (e.g. 40 mg of active compound) can in this case be administered in the form of a single administration or in several administrations using the suppositories according to the invention.

The suppositories comprising acid labile compounds according to the invention can also be combined with other active compounds, either in fixed or in free combination. Fixed combination in this connection relates to an administration form wherein all active compounds are present in a single dosage unit. Free combination in this connection relates to an administration form, wherein the active compounds are present in separated dosage units. In connection with suppositories comprising acid-labile proton pump inhibitors a combination with antimicrobially active compounds or NSAIDs (non steroidal anti inflammatory drugs) may be mentioned. Particularly mention may be made of a combination with antimicrobially active compounds which can be used in the control of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Examples of suitable antimicrobially-active ingredients (active against *Helicobacter pylori*) are enumerated in European Patent Application EP-A-282131. These active ingredients include, for example, bismuth salts (such as bismuth subcitrate or bismuth subsalicylate), sulfonamides, nitrofurans (such as nitrofurazone, nitrofurantoin or furazolidone), metronidazole, tinidazole, nimorazole or antibiotics. Examples of antibiotics which may be mentioned in this connection are, arranged according to particular classes of active ingredient: aminoglycosides, such as gentamicin, neomycin, kanamycin, amikacin or streptomycin; macrolides, such as erythromycin, azithromycin, clarithromycin, clindamycin or rifampicin; penicillins, such as penicillin G, penicillin V, ampicillin, mezlocillin or amoxicillin; polypeptides, such as bacitracin or polymyxin; tetracyclines, such as tetracycline, chlorotetracycline, oxytetracycline, minocycline or doxycycline; carbapenems, such as imipenem, loracarbef, meropenem or panipenem; cephalosporins, such as cefalexin, cefoxitin, cefuroxime axetil, cefotaxime, cefpodoxime proxetil, cefaclor, cefadroxil or cephalothin; gyrase inhibitors, such as ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin or pefloxacin; or other different antibiotics, such as chloramphenicol. Particularly worthy of mention in this connection is also the combination of a plurality of antimicrobially-active ingredients, for example the combination of a bismuth salt and/or tetracycline with metronidazole, or the combination of amoxicillin or clarithromycin with metronidazole and amoxicillin with clarithromycin.

Particularly worthy of mention in this connection is also administration of a proton pump inhibitor together with a plurality of antimicrobially-active ingredients, for example with the combination of a bis-muth salt and/or tetracycline with metronidazole or with the combination of amoxicillin or clarithromycin or with metronidazole.

The preparation of suppositories according to the invention is described by way of example below. The examples below illustrate the invention in greater detail without restricting it.



**Production of the preparations by spray-drying****Example 1**

7.0 g of cholesterol and 5.0 g of Ethocel are dissolved in 100 ml of dichloromethane. 5.0 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are suspended in the solution. The suspension is spray-dried in a laboratory spray-dryer (Büchi Mini Spray Dryer B191). Spray conditions: drying gas nitrogen, inlet temperature 51°C; pump output 10%. A white, free-flowing powder is obtained.

**Example 2**

5.0 g of cholesterol and 5.0 g of Kollidon 17 are dissolved in 80 ml of dichloromethane. 5.0 g of omeprazole magnesium are suspended in the solution. The suspension is spray-dried in a laboratory spray-dryer (Büchi Mini Spray Dryer B191). Spray conditions: drying gas nitrogen, inlet temperature 51°C; pump output 10%. A white, free-flowing powder is obtained.

**Example 3**

5.0 g of cholesterol and 8.0 g of polyvidone 17 PF are dissolved in 60 ml of dichloromethane. 5.0 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are suspended in the solution. The suspension is spray-dried in a laboratory spray-dryer (Büchi Mini Spray Dryer B191). Spray conditions: drying gas nitrogen, inlet temperature 52°C; pump output 12%. A white, free-flowing powder is obtained.

**Example 4**

5.0 g of cholesterol and 8.0 g of polyvidone 17 PF and 2.0 g of ethylcellulose are dissolved in 60 ml of dichloromethane. 5.0 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are suspended in the solution. The suspension is spray-dried in a laboratory spray-dryer (Büchi Mini Spray Dryer B191). Spray conditions: drying gas nitrogen, inlet temperature 52°C; pump output 12%. A white, free-flowing powder is obtained.

**Example 5**

5.0 g of  $\beta$ -sitosterol, 8.0 g of polyvidone 17 PF and 1.0 g of ethylcellulose are dissolved in 60 ml of dichloromethane. 5.0 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are suspended in the solution. The suspension is spray-dried in a laboratory spray-dryer (Büchi Mini Spray Dryer B191). Spray conditions: drying gas nitrogen, inlet temperature 52°C; pump output 12%. A white, free-flowing powder is obtained.

The preparations obtained according to Examples 1 to 5 have a particle size in the range 10-40  $\mu\text{m}$ . By variation of the spraying conditions, it is possible, for example, to obtain larger or smaller particles.

#### **Production of the preparations by spray-congealing**

##### **Example 6**

100 g of cetyl alcohol are heated to 65°C. 50 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are slowly added. The mixture is stirred until a homogeneous suspension is obtained and subsequently sprayed through a nozzle in a spray dryer.

##### **Example 7**

80 g of stearyl alcohol and 10 g of ethylcellulose are heated to 70°C and stirred until a clear solution is obtained. 40 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are added and stirred. The homogeneous suspension is spray-congealed in a spray dryer.

#### **Preparation of the suppositories**

##### **Example A**

194.7 g of suppository base (Adeps solidus/neutralis) are fused to give a clear mass at 40-45°C. After cooling the mass to 39-40°C, the preparation obtained in Example 1 (15.3 g) is introduced homogeneously using a stirrer. The suspension obtained is cooled to 37-38°C and cast into suppositories of 2.1 g each.

##### **Example B**

193.8 g of suppository base (Adeps solidus/neutralis) are fused to give a clear mass at 40-45°C. After cooling the mass to 39-40°C, the preparation obtained in Example 3 (16.2 g) is introduced homogeneously using a stirrer. The suspension obtained is cooled to 37-38°C and cast into suppositories of 2.1 g each.

##### **Example C**

192.0 g of suppository base (Adeps solidus/neutralis) are fused to give a clear mass at 40-45°C. After cooling the mass to 39-40°C, the preparation obtained in Example 4 (18.0 g) is introduced homogeneously using a stirrer. The suspension obtained is cooled to 37-38°C and cast into suppositories of 2.1 g each.

**Example D**

192.9 g of suppository base (Adeps solidus/neutralis) are fused to give a clear mass at 40-45°C. After cooling the mass to 39-40°C, the preparation obtained in Example 5 (17.1 g) is introduced homogeneously using a stirrer. The suspension obtained is cooled to 37-38°C and cast into suppositories of 2.1 g each.

The suppositories obtained according to Examples A to D in each case contain 45.6 mg of pantoprazole sodium sesquihydrate.

**Stability of the suppositories**

Samples of the suppositories obtained according to Examples A, B, C and D were stored at 30°C. After storage for 4 weeks, the suppositories were unchanged. No discoloration was detected. Suppositories in which the active compound was incorporated directly showed a black discoloration after storage for 4 weeks under identical conditions.

### Patent Claims

1. A suppository for acid-labile active compounds, comprising at least one pharmaceutical auxiliary and a plurality of individual active compound units, wherein the acid-labile active compound in the individual active compound units is surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer, by at least one fatty alcohol or by a mixture of at least one fatty alcohol and at least one polymer and/or at least one sterol.
2. The suppository as claimed in claim 1, wherein the acid-labile active compound in the individual active compound units is surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer.
3. The suppository as claimed in claim 1, wherein the acid-labile active compound is an acid-labile proton pump inhibitor.
4. The suppository as claimed in claim 1, wherein the acid-labile proton pump inhibitor is pantoprazole, esomeprazole, omeprazole, lansoprazole or rabeprazole.
5. The suppository as claimed in claim 1, wherein the acid-labile proton pump inhibitor is pantoprazole sodium sesquihydrate.
6. The suppository as claimed in claim 1, wherein the sterol is cholesterol, lanosterol, ergosterol, stigmasterol, sitosterol, brassicasterol, campesterol or mixtures thereof.
7. The suppository as claimed in claim 1, wherein the polymer is polyvidone, vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer, polyvinyl acetate, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, cellulose ester or mixtures thereof.
8. The suppository as claimed in claim 1, wherein the fatty alcohol is cetyl alcohol, myristyl alcohol, stearyl alcohol or mixtures thereof.
9. The suppository as claimed in claim 1, wherein the pharmaceutical auxiliary is hard fat (Adeps neutralis or Adeps solidus).
10. A process for the production of a suppository as claimed in claim 1, wherein the individual active compound units are introduced into a suitable suppository base and brought into a form suitable for the administration of suppositories.
11. An active compound unit comprising an acid-labile active compound, wherein the acid-labile

active compound is surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer, by at least one fatty alcohol or by a mixture of at least one fatty alcohol and at least one polymer and/or at least one sterol.

12. A process for the production of an active compound unit according to claim 11, wherein an acid-labile active compound is surrounded by a mixture of at least one sterol and at least one polymer, characterized in that at least one sterol and at least one polymer are dissolved in a suitable solvent, the acid-labile active compound is suspended therein and the suspension obtained is subjected to spray-drying,

13. A process for the production of an active compound unit according to claim 11, wherein an acid-labile active compound is surrounded by at least one fatty alcohol or by a mixture of at least one fatty alcohol and at least one polymer and/or at least one sterol, characterized in that the fatty alcohol is fused, if desired the polymer and/or the sterol are dissolved therein, the acid-labile active compound is suspended therein and the suspension obtained is subjected to spray-congealing.

14. An active compound unit according to claim 11, wherein the acid-labile active compound is pantoprazole sodium sesquihydrate.

15. An active compound unit according to claim 11, wherein the sterol is cholesterol, lanosterol, ergosterol, stigmasterol, sitosterol, brassicasterol, campesterol or mixtures thereof.

16. An active compound unit according to claim 11, wherein the polymer is polyvidone, vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer, polyvinyl acetate, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, cellulose ester or mixtures thereof.

17. An active compound unit according to claim 11, wherein the fatty alcohol is cetyl alcohol, myristyl alcohol, stearyl alcohol or mixtures thereof.

18. Preparation comprising an acid-labile active compound, at least one sterol and at least one polymer obtainable by spray-drying of a suspension of the acid-labile active compound in a solution of the sterol and the polymer in a suitable solvent.

19. Preparation comprising an acid-labile active compound, at least one fatty alcohol or a mixture of at least one fatty alcohol and at least one polymer and/or sterol obtainable by spray-congealing of a suspension of the acid-labile compound in a solution, if desired, of the polymer and/or sterol in the fatty alcohol.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Appl. No.

PCT/EP 98/07946

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/02 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 645 140 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 29 March 1995  see the whole document ---	1,3-5, 7-10,18, 19
P,X	WO 98 52564 A (CIPLA LIMITED) 26 November 1998 see claims 1-4,9,10,16-18 -----	11,16,17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 1999

Date of mailing of the international search report

23/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07946

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 645140	A	29-03-1995	AT 173924 T	15-12-1998
			CA 2131116 A	01-03-1995
			CN 1106662 A	16-08-1995
			DE 69414953 D	14-01-1999
			ES 2125413 T	01-03-1999
			JP 7316052 A	05-12-1995
			US 5635520 A	03-06-1997
<hr/>				
WO 9852564	A	26-11-1998	AU 7539098 A	11-12-1998
<hr/>				